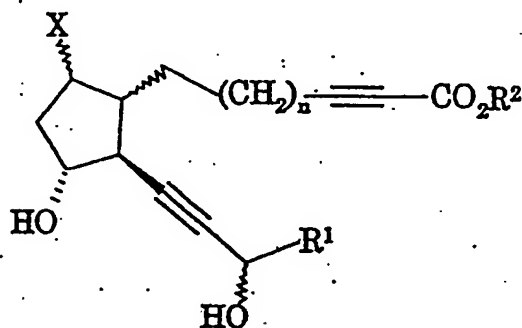




<p>(51) 国際特許分類6 C07C 405/00, A61K 31/557</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/61419</p> <p>(43) 国際公開日 1999年12月2日(02.12.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02721</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月25日(25.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/142622 1998年5月25日(25.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(71) 出願人; および (72) 発明者 佐藤史衛(SATO, Fumie)[JP/JP] 〒251-0026 神奈川県藤沢市鵠沼東2-1-901 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田名見亨(TANAMI, Tohru)[JP/JP] 亀尾一弥(KAMEO, Kazuya)[JP/JP] 山田憲司(YAMADA, Kenji)[JP/JP] 奥山 茂(OKUYAMA, Shigeru)[JP/JP] 小野直哉(ONO, Naoya)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PROSTAGLANDIN DERIVATIVE</p> <p>(54)発明の名称 プロスタグランジン誘導体</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A prostaglandin derivative represented by formula (I) wherein X represents a halogen atom, n is an integer of 1 to 5, R¹ represents a C₃₋₁₀ cycloalkyl group, a C₃₋₁₀ cycloalkyl group substituted with a C₁₋₄ alkyl group, a C₄₋₁₃ cycloalkylalkyl group, a C₅₋₁₀ alkyl group, a C₅₋₁₀ alkenyl group, a C₅₋₁₀ alkynyl group or a bridged cyclic hydrocarbon group, R² represents a hydrogen atom, a C₁₋₁₀ alkyl group or a C₃₋₁₀ cycloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.</p>		

式



(式中、Xはハロゲン原子を示し、nは1～5の整数を示し、R¹はC₁₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄のアルキル基で置換されたC₁₋₁₀のシクロアルキル基、C₄₋₁₀のシクロアルキルアルキル基、C₅₋₁₀のアルキル基、C₅₋₁₀のアルケニル基、C₅₋₁₀のアルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、R²は水素原子、C₁₋₁₀のアルキル基又はC₃₋₁₀のシクロアルキル基を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ニュー・スラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明細書

プロスタグランジン誘導体

技術分野

本発明は新規なプロスタグランジン誘導体に関する。

背景技術

プロスタグランジン（以下、PGと称する）は微量で種々の重要な生理作用を発揮することから、医薬への応用を意図して天然PGの誘導体の合成と生物活性の検討が行われ、多数の文献などで報告されている。

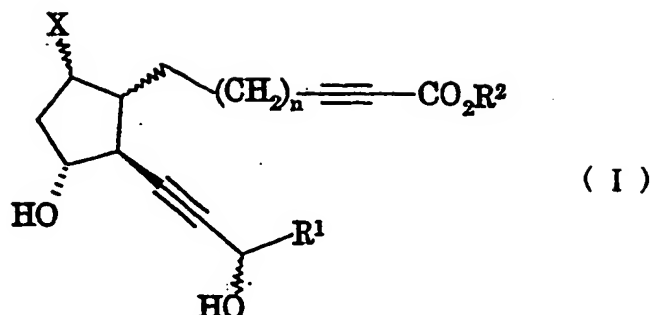
その中で、PGの様々な中枢作用が報告されるとともに、脳内含量、生合成、代謝経路およびそれらの脳内局在や発達、加齢に伴う変化等が明らかとなり、PGによる睡眠、覚醒等との関連などに興味を持たれている。中でもPGD₂は脳内における睡眠の発現や維持を調節する液性因子であることは既に知られており、サルでPGD₂によって誘発された睡眠は、脳波や行動上において自発性の自然な睡眠と区別がつかないことが明らかとなり（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第85巻、第4082～4086頁（1988年））、新しい睡眠誘発作用を有する化合物として期待された。

しかしながら、PGD₂を含めPGD₂誘導体は、その効果や薬剤の安定性などの問題のため実用化されていない。

発明の開示

本発明者らは鋭意研究を進めた結果、13、14位に三重結合を有する下記式（I）で表されるプロスタグランジン誘導体が、特徴的に睡眠誘発作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式（I）



(式中、 X はハロゲン原子を示し、 n は1～5の整数を示し、 R^1 は C_{1-10} のシクロアルキル基、 C_{1-4} のアルキル基で置換された C_{3-10} のシクロアルキル基、 C_{4-10} のシクロアルキルアルキル基、 C_{5-10} のアルキル基、 C_{5-10} のアルケニル基、 C_{5-10} のアルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、 R^2 は水素原子、 C_{1-10} のアルキル基又は C_{3-10} のシクロアルキル基を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。

更に、本発明は式(I)において R^1 は C_{3-10} のシクロアルキル基、 C_{1-4} のアルキル基で置換された C_{3-10} のシクロアルキル基、 C_{4-10} のシクロアルキルアルキル基であるプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する(X 、 n 、 R^2 は上記と同意義である。)。

更に、本発明は上記プロスタグランジン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

更に、本発明は上記プロスタグランジン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する睡眠誘発剤に関する。

更に、本発明は薬理的に有効量の上記プロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩をヒトに投与することを特徴とする、睡眠誘発方法である。

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

C₃₋₁₀のシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げる事ができる。

C₁₋₄のアルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基の例としては、メチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基などを挙げる事ができる。

C₃₋₁₀のシクロアルキルアルキル基の例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などを挙げる事ができる。

C₃₋₁₀のアルキル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を示し、例えばペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、2-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2-プロピルヘキシル基、2, 6-ジメチルヘプチル基などである。

C₃₋₁₀のアルケニル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基を示し、例えば3-ペンテニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘプテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、2, 4-ジメチルペンテニル基、6-メチル-5-ヘプテニル基、2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル基などである。

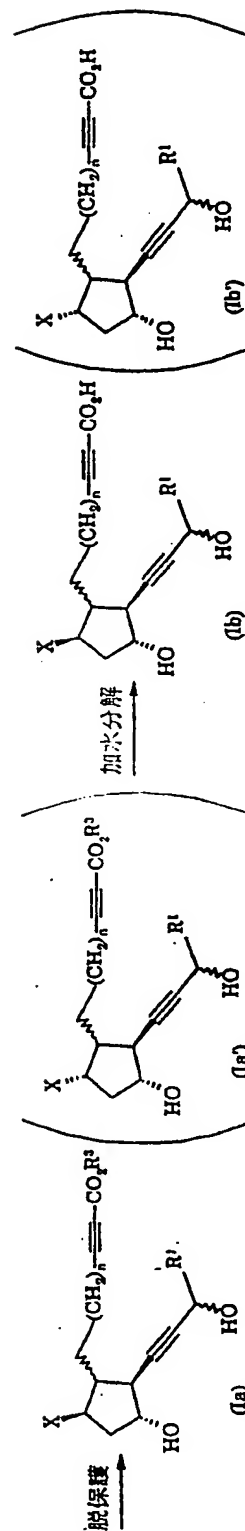
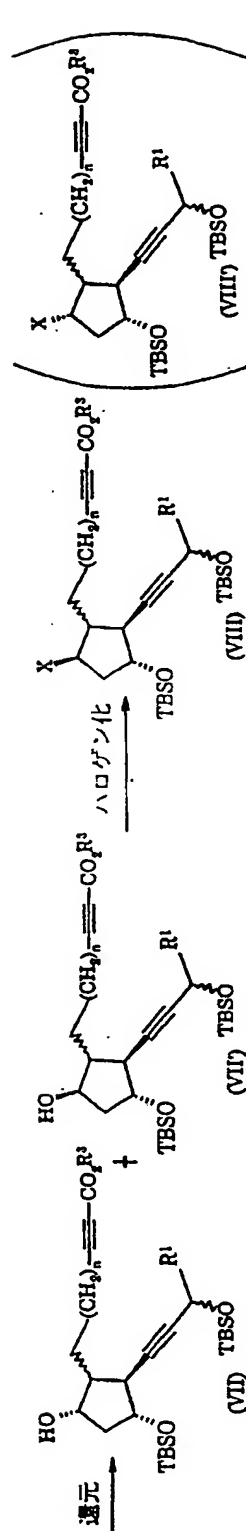
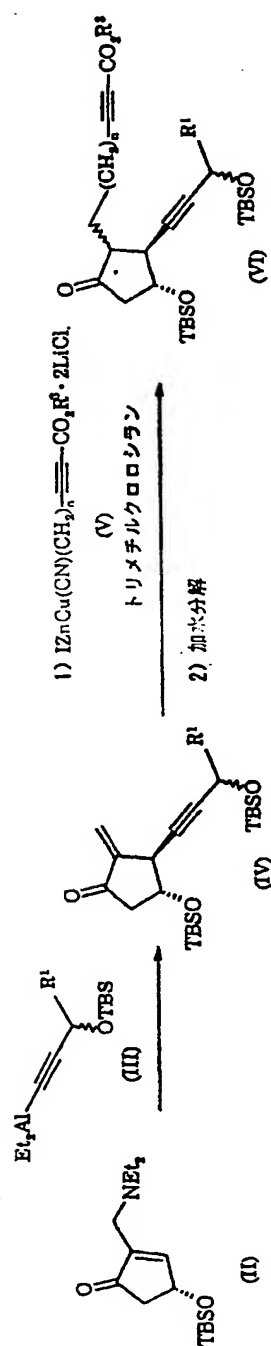
C₃₋₁₀のアルキニル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基を示し、例えば3-ペンチニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、1-メチルペンタ-3-イニル基、2-メチルペンタ-3-イニル基、1-メチルヘキサ-3-イニル基、2-メチルヘキサ-3-イニル基などである。

架橋環式炭化水素基の例としては、ボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ピナニル基、ツヨイル基、カルイル基、カンファニル基などを挙げるができる。

R²のC₁₋₁₀のアルキル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。

薬学的に許容される塩とは、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどとの塩である。

式（I）の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。



(反応式中、 R' は C_{1-10} のアルキル基又は C_{3-10} のシクロアルキル基を示し、 X 、 R' 、 n は前記と同意義である。)

上記反応を説明すると

(1) まず、佐藤らの方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第53巻、第5590ページ(1988年)〕により公知の式(II)の化合物に、式(III)で示される有機アルミニウム化合物0.8~2.0当量を-10~30℃、好ましくは0~10℃で不活性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、 n -ヘキサンなど)中で反応させることにより立体特異的に式(IV)の化合物を得る。

(2) 式(IV)の化合物に式(V)で表される有機銅化合物0.5~4当量とトリメチルクロロシラン0.5~4.0当量とを不活性溶媒(例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、 n -ヘキサン、 n -ペンタンなど)中、-78~40℃で反応させ、さらに無機酸(例えば塩酸、硫酸、硝酸など)又は有機酸(例えば酢酸、 p -トルエンスルホン酸など)もしくはそのアミン塩(例えば p -トルエンスルホン酸ピリジン塩など)を用い、有機溶媒(例えばアセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテルあるいはこれらの混合溶媒など)中、0~40℃にて加水分解することにより、立体選択的に式(VI)の化合物を得る。

(3) 式(VI)の化合物を水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリsec-ブチルホウ素リチウムなどの還元剤0.5~5当量を有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコールなど)中、-78~40℃で反応させ、式(VII)

および式 (VII') の化合物を得る。これらの式 (VII) および式 (VII') の化合物はカラムクロマトグラフィーなど通常用いられる分離法にて精製することができる。

(4) 式 (VII) (または式 (VII')) の化合物を、例えばメタンスルホニルクロリドあるいは *p*-トルエンスルホニルクロリド 1 ~ 6 当量をピリジンなどの適当な溶媒中 (必要に応じて 0.8 ~ 6 当量の 4-ジメチルアミノピリジン存在下)、-20 ~ 40 °C でメシル化あるいはトシル化した後、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド 1 ~ 16 当量でクロル化し式 (VIII) (または式 (VIII')) の化合物 (X は塩素原子) を得る。

ここでブロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。例えば、ブロム化は、1 ~ 10 当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルホスフィン 1 ~ 10 当量およびピリジン 1 ~ 10 当量の存在下、アセトニトリル中反応させることにより得られる。フッ素化は例えば、塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートリフロリド (DAST) 5 ~ 20 当量を反応させることにより得られる。

(5) 式 (VIII) (または式 (VIII')) の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウム ポリ (ハイドロゲンフロリド)、塩酸などを用い通常行われる条件にて、メタノール、エタノール、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒または、これらと水との混合溶媒中、水酸基の保護基である *tert*-ブチルジメチルシリル基をはずし、式 (Ia) (または式 (Ia')) の PG 誘導体を得る。

(6) 式 (Ia) (または式 (Ia')) の化合物を 1 ~ 6 当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより、本発明に係る PG 誘導体、式 (Ib) (または式 (Ib')) を得る。ここで用いられる塩基としては、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどが例示され、溶媒としては、アセトニトリ

ル、アセトン、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

また、式 (I a) (または式 (I a')) の化合物をリン酸緩衝液、トリス-塩酸緩衝液などの緩衝液中、必要に応じて有機溶媒 (アセトン、メタノール、エタノールなどの水と混和するもの) を用いて酵素と反応させることにより加水分解することにより、本発明に係わる P G 誘導体、式 (I b) (または式 (I b')) を得ることもできる。ここで用いられる酵素としては、微生物が生産する酵素 (例えば、キャンディダ属、シュードモナス属に属する微生物が生産する酵素)、動物の臓器から調製される酵素 (例えば、ブタ肝臓やブタ膵臓より調製される酵素) などであり、市販の酵素で具体例を挙げると、リパーゼ V I I (シグマ社製、キャンディダ属の微生物由来)、リパーゼ A Y (天野製薬製、キャンディダ属の微生物由来)、リパーゼ A Y (天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、リパーゼ P S (天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、リパーゼ M F (天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、P L E (シグマ社製、ブタ肝臓より調製)、リパーゼ I I (シグマ社製、ブタ膵臓より調製)、リポプロテインリパーゼ (東京化成工業社製、ブタ膵臓より調製) などである。

酵素の使用量は、酵素の力価および基質 [式 (I a) の化合物] の量に応じて適宜選択すればよいが、通常は基質の 0.1 ~ 20 倍重量部である。反応温度は、25 ~ 50℃、好ましくは 30 ~ 40℃である。

本発明に係わる式 (I) の化合物としては下記を挙げる事ができる。

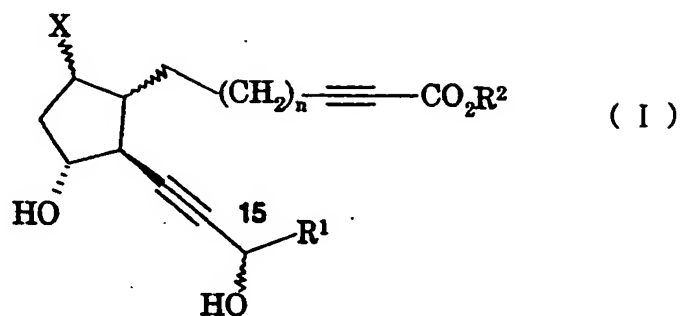


表 1

	X	n	R ¹	R ²	8位	15位
化合物 1	β -Cl	1	シクロペンチル	メチル	α	α
化合物 2	β -Cl	2	シクロペンチル	メチル	α	α
化合物 3	β -Cl	2	シクロペンチル	水素	α	α
化合物 4	β -Cl	3	シクロペンチル	メチル	α	α
化合物 5	β -Cl	3	シクロペンチル	水素	α	α
化合物 6	β -Cl	4	シクロペンチル	メチル	α	α
化合物 7	β -Cl	4	シクロペンチル	水素	α	α
化合物 8	β -Cl	3	シクロヘキシル	tert-ブチル	α	α
化合物 9	β -Cl	3	シクロヘキシル	メチル	β	α
化合物 10	β -Cl	3	シクロヘキシル	水素	β	α
化合物 11	β -Cl	2	シクロヘキシル	メチル	α	α
化合物 12	β -Cl	2	シクロヘキシル	水素	α	α
化合物 13	β -Cl	3	シクロヘキシル	メチル	α	α
化合物 14	β -Cl	3	シクロヘキシル	水素	α	α
化合物 15	β -Br	3	シクロヘキシル	メチル	α	α

表 1 のつづき

	X	n	R ¹	R ²	8位	15位
化合物 16	β -Br	3	シクロヘキシル	水素	α	α
化合物 17	F	3	シクロヘキシル	メチル	α	α
化合物 18	F	3	シクロヘキシル	水素	α	α
化合物 19	β -Cl	4	シクロヘキシル	メチル	α	α
化合物 20	β -Cl	4	シクロヘキシル	水素	α	α
化合物 21	β -Cl	3	シクロヘキシル	メチル	α	β
化合物 22	β -Cl	3	シクロヘキシル	水素	α	β
化合物 23	β -Cl	4	シクロヘキシル	メチル	α	β
化合物 24	β -Cl	4	シクロヘキシル	水素	α	β
化合物 25	α -Cl	3	シクロヘキシル	メチル	α	α
化合物 26	α -Cl	3	シクロヘキシル	水素	α	α
化合物 27	β -Cl	3	シクロヘプチル	メチル	α	α
化合物 28	β -Cl	3	シクロヘプチル	水素	α	α
化合物 29	β -Cl	2	シクロヘンチルメチル	メチル	α	α
化合物 30	β -Cl	2	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
化合物 31	β -Cl	3	シクロヘンチルメチル	シクロヘキシル	α	α
化合物 32	β -Cl	3	シクロヘンチルメチル	メチル	α	α
化合物 33	β -Cl	3	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
化合物 34	β -Br	3	シクロヘンチルメチル	メチル	α	α
化合物 35	β -Br	3	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
化合物 36	β -Cl	4	シクロヘンチルメチル	メチル	α	α
化合物 37	β -Cl	4	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
化合物 38	β -Cl	3	シクロヘキシルメチル	メチル	α	α
化合物 39	β -Cl	3	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
化合物 40	β -Cl	3	2-メチル-1-ヘキシル	メチル	α	α

表 1 のつづき

	X	n	R ¹	R ²	8位	15位
化合物 4 1	β -Cl	3	2-メチル-1-ヘキシル	水素	α	α
化合物 4 2	β -Cl	3	2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル	メチル	α	α
化合物 4 3	β -Cl	3	2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
化合物 4 4	β -Cl	3	1-メチル-3-ヘキシル	メチル	α	α
化合物 4 5	β -Cl	3	1-メチル-3-ヘキシル	水素	α	α

本発明に係る化合物は、経口的に、または静脈内もしくは経鼻投与などの非経口的に投与することができる。これらは、例えば、通常の方法により製造することができる錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等の形で経口投与することができる。静脈内投与の製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。経鼻投与としては、一般に薬物を含有した溶液および粉末（硬カプセル）で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。また、本発明の化合物は、 α 、 β もしくは γ -シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。投与量は、年齢、体重等により異なるが、成人に対し、1 ng ~ 1 mg / 日である。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は十分な睡眠誘発作用を有し、しかも安定性に優れており、睡眠誘発剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。
なお、化合物の命名中、例えば「16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル」の「ノル」とは、その位置の炭素鎖がないことを意味し（例の場合だと16～20位の炭素鎖がないことを意味する）。また、「1a-ホモ」の「ホモ」とは、その位置に炭素鎖が多くなることを意味する（例の場合だと1位と2位の間に1aの炭素鎖があることを意味する）。

実施例 1

9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF_{1α} tert-ブチルエステルの製造（化合物8）

（1）アルゴン気流下、（3S）-3-（tert-ブチルジメチルシロキシ）-3-シクロヘキシルプロパー-1-イン（3.61g）をトルエン（28.8ml）に溶解し、0℃でn-ブチルリチウム（1.95M, ヘキサン溶液、6.4ml）を加え、同温度で30分間攪拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド（0.97M, ヘキサン溶液、14.8ml）を加え、室温で30分間攪拌した。この溶液に室温で（4R）-2-（N, N-ジエチルアミノ）メチル-4-（tert-ブチルジメチルシロキシ）シクロペント-2-エン-1-オン（0.25M, トルエン溶液、14.8ml）を加え、15分間攪拌した。反応液をヘキサン（100ml）-飽和塩化アンモニウム水溶液（100ml）-塩酸水溶液（3N, 30ml）の混合液に攪拌しながら注いだ後、有機層を分離し、飽和重曹水（50ml）で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製して（3R, 4R）-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン(3.69g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.07, 0.08 and 0.12 (3s, 12H), 0.88 (s, 18H), 0.92-1.92 (m, 11H), 2.32 (dd, J=17.8, 7.4Hz, 1H), 2.71 (dd, J=17.8, 6.5Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.11 (dd, J=6.2, 1.4Hz, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.55 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.13 (d, J=3.0Hz, 1H)

IR (neat); 2930, 2850, 1375, 1640, 1470, 1380, 1255, 830, 770 cm⁻¹

(2) アルゴン気流下、-70℃において5-tert-ブトキシカルボニル-4-ペンチニル亜鉛(II) ヨージド(0.81N, テトラヒドロフラン溶液, 40.69ml)にシアン化銅(I)・2塩化リチウム(1.0M, テトラヒドロフラン溶液, 11.21ml)を加え同温度で20分間攪拌した。この溶液に上記(1)で得た化合物(7.86g)のジエチルエーテル(66.0ml)溶液とクロロトリメチルシラン(3.77ml)を-70℃で加え、攪拌しながら約1時間かけて0℃まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(250ml)を加え、ヘキサン抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル(16.5ml)-イソプロピルアルコール(66.0ml)に溶解し、ピリジニウム p-トルエンスルホネート(208mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液にヘキサン(200ml)を加え、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）で精製して、16, 17, 18, 19, 20-ペンタノ

ル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE, tert-ブチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (5.73g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.96-1.96(m, 19H), 1.49(s, 9H), 1.97-2.35(m, 2H), 2.56-2.75(m, 2H), 4.03-4.19(m, 1H), 4.22-4.35(m, 1H)

IR (neat); 2932, 2857, 2238, 1747, 1708, 1452, 1393, 1370, 1278, 1258, 1162, 1078, 840, 779, 755, 670cm⁻¹

(3) (2) で得た化合物 (5.73g) のメチルアルコール (94.7ml) 溶液を 0℃ に冷却し、水素化ホウ素カリウム (1.02g) を加え、15 分間攪拌した。水を加え、エーテル (200ml) にて抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して 16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α tert-ブチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (2.17g), 及び 16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, β tert-ブチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (2.75g) を得た。

16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α tert-ブチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.09(s, 3H),

0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.94-2.07 (m, 21H), 1.50 (s, 9H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.55 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.02-4.20 (m, 1H), 4.09 (dd, J=6.4, 1.7Hz, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H)

I R (neat) ; 3468, 2930, 2856, 2236, 1709, 1473, 1463, 1392, 1370, 1277, 1257, 1162, 1104, 1075, 1006, 939, 899, 838, 778, 756, 668 cm^{-1}

16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, β tert-ブチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm ; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.92-1.93 (m, 21H), 1.49 (s, 9H), 2.22 (ddd, J=9.4, 6.4, 1.7Hz, 1H), 2.24-2.37 (m, 1H), 3.91-4.28 (m, 3H)

I R (neat) ; 3425, 2929, 2857, 2227, 1710, 1470, 1460, 1392, 1370, 1277, 1257, 1162, 1073, 898, 838, 778, 756, 670 cm^{-1}

(4) 上記(3)で得た16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α tert-ブチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (641mg)のピリジン(4.95ml)溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド(0.153ml)を加え、室温で2時間攪拌した。これを、n-テトラブチルアンモニウムクロリド(4.40g)のトルエン(4.95ml)懸濁液に加え、40℃で一夜攪拌した。飽和食塩水(50ml)と酢酸エチル(50ml)を加えた後、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(20ml)で抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過

した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝25：1～10：1）により精製して、9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ tert-ブチルエステル 11, 15-ビス（tert-ブチルジメチルシリルエーテル）（624mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200 MHz) δ ppm ; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.93-1.92(m, 19H), 1.49(s, 9H), 1.94-2.19(m, 1H), 2.14(dd, J=7.8, 5.4Hz, 1H), 2.23-2.37(m, 2H), 3.87-4.03(m, 1H), 4.08(dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.18-4.29(m, 1H)

IR (neat) ; 2930, 2856, 2237, 1709, 1473, 1463, 1392, 1369, 1276, 1257, 1163, 1102, 1077, 1006, 899, 838, 776, 755, 670cm $^{-1}$

(5) 上記(4)で得た化合物(604mg)のアセトニトリル(30.2ml)溶液に、0℃でフルリルイソシアネート溶液(4.0ml)を加えて10分間時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)と飽和重曹水(155ml)の混合液に攪拌しながら注いだ後、有機層を分離し水層を酢酸エチル(20ml)で抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、標記化合物(295mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz) δ ppm ; 0.95-1.34(m, 6H), 1.45-1.89(m, 11H), 1.49(s, 9H), 2.03-2.38(m, 8H), 3.89-4.00(m, 1H), 4.16(dd, J=6.1, 1.9Hz, 1H), 4.32-4.41(m, 1H)

IR (neat) ; 3391, 2980, 2930, 2855, 2237, 1707, 1478, 1452,

1395, 1370, 1278, 1161, 1081, 1032, 894, 845, 756, 692 cm^{-1}

実施例 2

9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル (化合物 13) の製造

(1) 実施例 1 (2) の 5-tert-ブトキシカルボニル-4-ペンチニル亜鉛 (II) ヨージドの代わりに、5-カルボメトキシ-4-ペンチニル亜鉛 (II) ヨージドを用い、16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200 MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.82-1.32 (m, 17H), 0.89 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.14-0.22 (s, 12H), 0.17 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.68 (ddd, $J=18.3, 6.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 2.69 (ddd, $J=9.5, 6.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.09 (dd, $J=6.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.29 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

IR (neat); 2930, 2857, 2236, 1748, 1718, 1472, 1463, 1452, 1435, 1407, 1374, 1362, 1337, 1256, 1102, 1078, 1007, 940, 898, 839, 779, 753, 670 cm^{-1}

(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と同様にして、16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)、及び 16, 17, 18, 19, 20-ペンタノ

ル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, β メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.82-2.07(m, 20H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.35-2.50(m, 1H), 2.35(t, J=6.7Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 4.02-4.17(m, 1H), 4.07(dd, J=6.2, 1.9Hz, 1H), 4.24-4.32(m, 1H).

IR (neat); 3468, 2930, 2856, 2238, 1719, 1472, 1463, 1435, 1386, 1362, 1337, 1255, 1104, 1077, 1006, 963, 927, 898, 838, 778, 754, 668cm⁻¹.

16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.82-1.95(m, 20H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.25(ddd, J=9.3, 6.2, 1.6Hz, 1H), 2.35(t, J=6.6Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.91-4.04(m, 1H), 4.08(dd, J=6.2, 1.6Hz, 1H), 4.15-4.30(m, 1H).

IR (neat); 3441, 2929, 2856, 2239, 1719, 1472, 1463, 1436, 1388, 1361, 1337, 1103, 1074, 1006, 962, 899, 838, 778, 754, 670cm⁻¹.

(3) 上記(2)で得た16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-

ーブチルジメチルシリル エーテル) を用い、実施例 1 (4) と同様にして 9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200 MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.50-1.92 (m, 17H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.95-2.20 (m, 1H), 2.14 (dd, J=7.7, 5.5 Hz, 1H), 2.23-2.42 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (q, J=7.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=6.2, 1.7 Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 1H)

IR (neat); 2930, 2856, 2239, 1719, 1472, 1463, 1435, 1362, 1338, 1255, 1102, 1078, 1006, 963, 899, 838, 778, 753, 670 cm $^{-1}$

(4) 上記 (3) で得た化合物を用い、実施例 1 (5) と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz) δ ppm; 0.90-1.35 (m, 17H), 1.41-1.91 (m, 11H), 2.09-2.41 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=6.1, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (q, J=6.3 Hz, 1H)

IR (neat); 3392, 2928, 2855, 2238, 1715, 1436, 1384, 1260, 1156, 1080, 1012, 955, 894, 822, 754, 692 cm $^{-1}$

実施例 3

9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ (化合物 14) の製造

実施例 2 で得た化合物 (410mg) をアセトン (22.4ml) に溶解し、リパーゼ PS (11.7g) を水 (66ml) に懸濁させたものに加え、さらに pH 7.0 のリン酸緩衝液 (11.3ml) と水 (161ml) を加え、38℃で12

時間攪拌した。反応液を濾過後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、続いて濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製し、標記化合物(400mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm; 0.76-2.44(m, 14H), 2.34(ddd, $J=9.5, 6.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 2.41(t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.99(m, 1H), 4.18(dd, $J=6.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.41(m, 1H)

IR (neat); 3368, 2928, 2854, 2237, 1694, 1451, 1385, 1262, 1082, 1007, 893, 758, 595 cm^{-1}

実施例 4

9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル（化合物32）の製造
 (1) 実施例1(2)の(1)に、 tert -ブチルジメチルシリル 4-ペンチニル亜鉛(II)ヨージドの代わりに、5-カルボメトキシ-4-ペンチニル亜鉛(II)ヨージドを、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert -ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー1-イニル]-4-(tert -ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert -ブチルジメチルシロキシ)-4-シクロペンチルブター1-イニル]-4-(tert -ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert -ブチルジメチルシリル エーテル)を得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 0.10(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.96-2.40(m, 20H), 2.17(dd, $J=18.2, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.76(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.22-4.43(m, 1H), 4.37(dt, $J=1.7, 6.8\text{Hz}$, 1H)

IR (neat); 2952, 2930, 2858, 2237, 1749, 1718, 1472, 1463, 1435, 1361, 1256, 1078, 1005, 939, 838, 778, 753, 670, 562 cm^{-1}

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と同様にし、17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)、及び17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 0.09(s, 3H), 0.10(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.38-2.06(m, 20H), 2.29-2.49(m, 1H), 2.36(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.53(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 4.05-4.18(m, 1H), 4.23-4.40(m, 1H), 4.35(dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 1H)

IR (neat); 3467, 2951, 2930, 2857, 2237, 1718, 1472, 1463, 1435, 1388, 1361, 1336, 1255, 1077, 1005, 939, 869, 837, 777, 753, 667 cm^{-1}

17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-

2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, β メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.98-2.07(m, 21H), 2.22(ddd, J=9.2, 6.3, 1.7Hz, 1H), 2.35(t, J=6.8Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.90-4.06(m, 1H), 4.16-4.29(m, 1H), 4.36(dt, J=1.6, 6.8 Hz, 1H)

IR (neat); 3435, 2951, 2930, 2857, 2237, 1718, 1472, 1463, 1435, 1387, 1361, 1335, 1255, 1075, 1005, 939, 836, 777, 753, 669cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を用い、実施例1(4)と同様にして9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.00-2.41(m, 23H), 3.76(s, 3H), 3.87-4.03(m, 1H), 4.19-4.30(m, 1H), 4.35(dt, J=1.6, 6.8Hz, 1H)

IR (neat); 2951, 2930, 2857, 2238, 1718, 1472, 1463, 1434, 1387, 1361, 1252, 1077, 1005, 939, 904, 836, 777, 752, 669cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 1.02-1.31(m,

4H), 1.44-2.46 (m, 19H), 1.92 (d, J=5.9Hz, 1H), 2.04 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.88-4.03 (m, 1H), 4.29-4.46 (m, 2H)

I R (n e a t) ; 3368, 2945, 2863, 2236, 1715, 1435, 1257, 1161, 1078, 1045, 820, 753cm⁻¹

実施例 5

9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロペンチル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF_{1α} (化合物 33) の製造

実施例 4 で得た化合物を用い、実施例 3 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm ; 1.03-2.46 (m, 22H), 2.74-3.20 (br, 3H), 3.87-4.00 (m, 1H), 4.29-4.47 (m, 2H)

I R (n e a t) ; 3567, 2944, 2863, 2620, 2236, 1696, 1450, 1262, 1167, 1077, 1042, 990, 872, 757, 594cm⁻¹

実施例 6

9-デオキシ-9β-クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル (化合物 38) の製造

(1) 実施例 1 (2) の 5-tert-ブトキシカルボニル-4-ペンチニル亜鉛 (II) ヨージドの代わりに、5-カルボメトキシ-4-ペンチニル亜鉛 (II) ヨージドを、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパー-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンの代わりに、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシ

ロキシ) - 4 - シクロヘキシルブター 1 - イニル] - 4 - (tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン - 1 - オンを用い、17, 18, 19, 20-テトラノル - 16 - シクロヘキシル - 2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE, メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm: 0.10(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.90(s, 18H), 1.10-1.80(m, 19H), 2.14-2.27(m, 1H), 2.17(dd, J=18.2, 7.0Hz, 1H), 2.34(t, J=6.6Hz, 2H), 2.60-2.75(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.45(dt, J=1.4Hz, 7.9Hz, 1H)

IR (neat); 2928, 2856, 2238, 1748, 1718, 1472, 1463, 1435, 1362, 1256, 1077cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と同様にし、17, 18, 19, 20-テトラノル - 16 - シクロヘキシル - 2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)、及び17, 18, 19, 20-テトラノル - 16 - シクロヘキシル - 2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, β メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

17, 18, 19, 20-テトラノル - 16 - シクロヘキシル - 2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm: 0.09(s, 6H), 0.11(s, 6H), 0.78-2.06(m, 22H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.29-2.49(m, 1H), 2.36(t, J=6.7Hz, 2H), 2.54(d, J=9.7Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 4.06

-4. 20(m, 1H), 4. 22-4. 33(m, 1H), 4. 37-4. 49(m, 1H)

I R (n e a t) ; 3435, 2928, 2855, 2237, 1718, 1472, 1463, 1448, 1435, 1388, 1361, 1252, 1074, 1003, 938, 837, 777, 753, 667 cm^{-1}

17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, β メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm ; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.77-1.94(m, 23H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.22(ddd, J=9.3, 6.3, 1.9Hz, 1H), 2.35(t, J=6.9Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.91-4.06(m, 1H), 4.16-4.29(m, 1H), 4.38-4.49(m, 1H)

I R (n e a t) ; 3436, 2928, 2855, 2237, 1718, 1472, 1463, 1448, 1435, 1388, 1361, 1252, 1074, 1004, 938, 837, 777, 753, 667 cm^{-1}

(3) 上記(2)で得た17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を用い、実施例1(4)と同様にして9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm ; 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.78-1.78(m, 19H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.99-2.41(m, 6H), 3.76(s, 3H), 3.87-4.03(m, 1H), 4.19-4.30(m, 1H), 4.37-4.49(m, 1H)

I R (n e a t) ; 2928, 2855, 2238, 1719, 1472, 1463, 1448, 1434, 1388, 1361, 1252, 1075, 1004, 938, 909, 891, 836, 777, 752, 668 cm^{-1}

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 0.82-1.84(m, 19H), 1.90(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.00-2.44(m, 6H), 2.04(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.88-4.03(m, 1H), 4.29-4.54(m, 2H)

I R (neat); 3400, 2924, 2851, 2237, 1716, 1435, 1256, 1156, 1078, 1044, 981, 821, 753 cm^{-1}

実施例 7

9-デオキシ-9 β -クロロ-17, 18, 19, 20-テトラノール-16-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 12, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ (化合物39)の製造

実施例6で得た化合物を用い、実施例5と同様に操作して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 0.82-1.84(m, 19H), 2.02-2.72(m, 6H), 2.06-4.02(m, 1H), 4.29-4.54(m, 2H)

I R (neat); 3350, 2924, 2852, 2625, 2236, 1691, 1448, 1267, 1061, 1042, 980, 894, 757, 594 cm^{-1}

実施例 8

9-デオキシ-9 β -クロロ-1a-ホモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル (化合物19)の製造

(1) 実施例1(2)の5-tert-ブトキシカルボニル-4-ペンチニル亜鉛(II)ヨージドの代わりに、6-カルボメトキシ-5-ヘキシニル亜鉛(II)ヨージドを用い、1a-ホモ-16, 17,

18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGE, メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.78-1.94(m, 19H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.09-2.27(m, 1H), 2.17(dd, J=18.2, 7.1Hz, 1H), 2.33(t, J=6.9Hz, 2H), 2.59-2.76(m, 1H), 2.68(ddd, J=18.2, 6.7, 1.2Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 4.09(dd, J=6.2, 1.5Hz, 1H), 4.22-4.36(m, 1H)

IR (neat); 2929, 2856, 2238, 1748, 1718, 1472, 1463, 1451, 1435, 1406, 1374, 1361, 1337, 1255, 1100, 1077, 1066, 939, 893, 881, 837, 778, 753, 669, 587 cm⁻¹

(2) 上記(1)の化合物を原料として、1a-ホモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF α -メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)、及び1a-ホモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF β -メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

1a-ホモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF α -メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.82-2.06(m, 22H), 0.89(s, 9H),

0.90 (s, 9H), 2.34 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.53 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 1H), 4.07 (dd, J=6.3, 1.9Hz, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H)

I R (n e a t) ; 3436, 2929, 2855, 2238, 1718, 1472, 1463, 1451, 1435, 1386, 1361, 1336, 1255, 1103, 1074, 1005, 963, 939, 898, 836, 777, 753, 668 cm^{-1}

1 a - ホモ - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタノル - 15 - シクロヘキシル - 1 a, 1 a, 2, 2, 13, 14 - ヘキサデヒドロ - P G F, β メチルエステル 11, 15 - ビス (tert - ブチルジメチルシリル エーテル)

^1H - NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm ; 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.76-1.04 (m, 20H), 0.83 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (ddd, J=6.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 2.34 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.90-4.04 (m, 1H), 4.08 (dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H), 4.16-4.33 (m, 1H)

I R (n e a t) ; 3436, 2929, 2855, 2238, 1718, 1472, 1463, 1451, 1435, 1388, 1361, 1337, 1255, 1188, 1073, 1006, 962, 938, 927, 898, 836, 777, 753, 669, 583 cm^{-1}

(3) 上記 (2) で得た 1 a - ホモ - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタノル - 15 - シクロヘキシル - 1 a, 1 a, 2, 2, 13, 14 - ヘキサデヒドロ - P G F, α メチルエステル 11, 15 - ビス (tert - ブチルジメチルシリル エーテル) を用い、実施例 1 (4) と同様にして 9 - デオキシ - 9 β - クロロ - 1 a - ホモ - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタノル - 15 - シクロヘキシル - 1 a, 1 a, 2, 2, 13, 14 - ヘキサデヒドロ - P G F, α メチルエステル 11, 15 - ビス (tert - ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(2s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.82-1.91(m, 19H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.96-2.19(m, 1H), 2.14(dd, $J=7.6, 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.28(ddd, $J=8.9, 5.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.34(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.76(s, 3H), 3.88-4.02(m, 1H), 4.08(dd, $J=6.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.30(m, 1H)

IR (neat); 2929, 2855, 2238, 1718, 1472, 1463, 1451, 1435, 1388, 1361, 1337, 1255, 1188, 1100, 1077, 1006, 962, 939, 927, 898, 836, 814, 777, 752, 669, 587 cm^{-1}

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm; 0.04-1.90(m, 19H), 1.87(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 2.00-2.30(m, 1H), 2.31-3.40(m, 1H), 2.35(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.76(s, 3H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.17(dd, $J=6.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.42(m, 1H)

IR (neat); 2930, 2923, 2854, 2237, 1715, 1435, 1255, 1188, 1100, 1077, 1006, 962, 939, 927, 898, 836, 814, 777, 752, 669, 587 cm^{-1}

実施例 9

9-デオキシ-9 β -クロロ-1 α -ホモ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1 α , 1 α , 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ (化合物20)の製造

実施例8で得た化合物を用い、実施例3と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm; 0.85-1.89(m, 19H), 2.09-2.42(m, 4H), 2.38(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.70-3.40(br, 3H), 3.91-4.00(m, 1H), 4.19(dd, $J=6.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.42(m, 1H)

I R (n e a t) ; 3368, 2929, 2854, 2624, 2236, 1691, 1450, 1262, 1081, 1006, 893, 757, 595 cm^{-1}

試験例〔大槽内投与による睡眠誘発試験〕

方法：

雄性カニクイザル4頭（体重2.0 kg～3.5 kg）を1頭ずつケージに入れた。薬物投与前1時間および薬物投与後3時間まで、各動物の行動はビデオカメラで記録した。化合物14は生理食塩水に溶解し、ミリポアフィルターで滅菌した。薬物はサルをisoflurane吸入で麻酔し、大槽内に注入した。投与量は1 μg および10 μg / 0.1 ml / サルとした。コントロール群は同用量の溶媒を大槽内に注入した。実験結果は以下の通りである。

第1週目：溶媒投与群

第2週目：化合物14 1 μg / サル投与群

第3週目：化合物14 10 μg / サル投与群

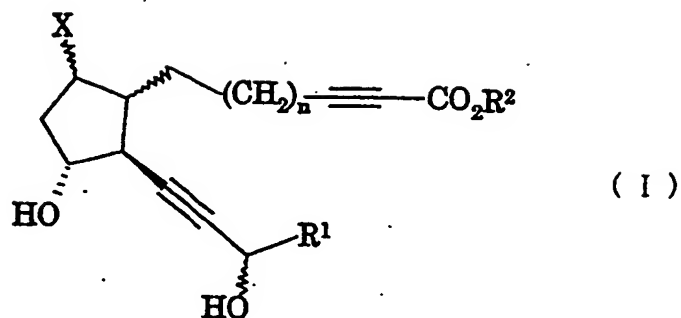
睡眠は記録したビデオを再生し、両目を閉じてて、体をリラックスさせた時間（秒）を測定し、1時間当たりの睡眠時間を求め、表2に示した。

表 2

	睡眠時間 (秒)			睡眠例数
	0 - 1 h	1 - 2 h	2 - 3 h	
溶媒投与群	0	0	0	0 / 4
1 μ g / サル	739	1091	735	3 / 4
10 μ g / サル	817	2088	1825	4 / 4

請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、Xはハロゲン原子を示し、nは1～5の整数を示し、R¹はC₁₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄のアルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₁₃のシクロアルキルアルキル基、C₅₋₁₀のアルキル基、C₅₋₁₀のアルケニル基、C₅₋₁₀のアルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、R²は水素原子、C₁₋₁₀のアルキル基又はC₃₋₁₀のシクロアルキル基を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

2. 式 (I) においてR¹はC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄のアルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₁₃のシクロアルキルアルキル基である請求の範囲第1項記載のプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

3. 請求の範囲第1項又は第2項に記載のプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分を有効成分として含有する医薬組成物。

4. 医薬活性成分として使用するための請求の範囲第1項又は第2項に記載のプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される

塩。

5. 請求の範囲第1項又は第2項に記載のプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする睡眠誘発剤。

6. 薬理的に有効量の請求の範囲第1項又は第2項に記載のプロスタグランジン誘導体又はその薬学的に許容される塩をヒトに投与することを特徴とする、睡眠誘発方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07C405/00, A61K31/557

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07C405/00, A61K31/557

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-277080, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 4 October, 1994 (04. 10. 94) (Family: none)	1-5
A	JP, 5-117230, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.); 14 May, 1993 (14. 05. 93) & EP, 597095, A1 & US, 5630000, A	1-5
A	JP, 1-104040, A (R. Tech. Univ., Ltd.), 21 April, 1989 (21. 04. 89) & EP, 281239, A1 & US, 5073569, A & US, 5137915, A & US, 5534547, A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
5 August, 1999 (05. 08. 99)

Date of mailing of the international search report
17 August, 1999 (17. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02721

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 relates to a method for treatment of a human body by therapy which does not require an international search by the International Searching Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/02721

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C405/00, A61K31/557

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C405/00, A61K31/557

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献	関連する
A	JP, C 277080, A (大正製薬株式会社) 4. 10月. 1994 (04. 10. 94) (ファミリーなし)	1
A	JP, 5-117230, A (大正製薬株式会社) 14. 5月. 1993 (14. 05. 93) &EP, 697090, A1 &US, 5033000, A	1, 5
A	JP, 1-161012, A (株式会社日立製作所) 21. 4月. 1989 (21. 04. 89) &EP, 281239, A1 &US, 5073569, A &US, 5137915, A &US, 5534547, A	2

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 08. 99

国際調査報告の発送日

17.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

印

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 _____ 6 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、P C T 17条(2)(a)(i)及びP C T 規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第 1 欄 説明の単一性が欠如してゐるときは、その結果（第 1 欄、2 欄の「結果」の欄に記入）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.